

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-039859

(43)Date of publication of application : 13. 02. 2001

(51)Int. Cl. A61K 9/06
A61K 47/10
A61K 47/16
A61K 47/24
A61P 17/00
A61P 17/02
A61P 17/10

(21)Application number : 11-250846 (71)Applicant : KIM HYUN JOON
INTERCOSM BIOTECH LAB INC
(22)Date of filing : 03. 09. 1999 (72)Inventor : KIM HYUN JOON

(30)Priority

Priority number : 99 9926753 Priority date : 03. 07. 1999 Priority country : KR

(54) COMPOSITION FOR SKIN CARE, THERAPEUTIC AGENT FOR DERMATOSIS AND OINTMENT BASE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition capable of sufficiently exhibiting efficacies of ceramides and a phytosphingosine affecting skin and excellent in skin permeability and humectant power without adverse effects by using only the same natural substance as a human skin cellular membrane.

SOLUTION: This composition comprises (A) ceramides (preferably a derivative of sphingosine, sphinganine or a phytosphingosine), (B) cholesterol (preferably cholesterol or cholesterol sulfate), (C) a first fatty acid (e.g. a 6-25C saturated or unsaturated fatty acid), (D) a triglyceride, (E) lecithin and (F) a phytosphingosine (derivative) (preferably phytosphingosine, N,N,N- trimethylphytosphingosine or the like). The formulating ratio of the respective ingredients based on the total amount of the composition are preferably 1-10 wt.% of the ingredient A, 40-50 wt.% (preferably 1-10 wt.%) of the ingredients B and C and 1-5 wt.% of the ingredients E and F.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 03. 09. 1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) ; 1998, 2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-39859

(P2001-39859A)

(43) 公開日 平成13年2月13日 (2001.2.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 9/06		A 6 1 K 9/06	4 C 0 7 6
47/10		47/10	
47/16		47/16	
47/24		47/24	
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	
審査請求 有 請求項の数13 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-250846	(71) 出願人	599125412 ヒュンジョーン キム 大韓民国 ソウル 135-110 カンナムグ アプグジョンドン ヒュンダイ アパー トメント 115-1203
(22) 出願日	平成11年9月3日 (1999.9.3)	(74) 代理人	100087170 弁理士 富田 和子 (外1名)
(31) 優先権主張番号	1 9 9 9 - 2 6 7 5 3		
(32) 優先日	平成11年7月3日 (1999.7.3)		
(33) 優先権主張国	韓国 (K R)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 スキンケア用組成物、皮膚疾患治療剤及び軟膏基剤

(57) 【要約】

【課題】セラミド及びスフィンゴリピドの効能を十分に発揮し、副作用がなく、皮膚浸透性と保湿力とに優れる。

【解決手段】角質層細胞間の主要成分であるセラミド、コレステロール類及び脂肪酸と、皮膚内皮細胞膜の主成分であるレシチン及びトリグリセリドと、生理活性物質であるフィトスフィンゴシン又はその誘導体とを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項１】セラミド類と、コレステロール類と、第１の脂肪酸と、トリグリセリドと、レシチンと、フィトスフィンゴシン及び／又はフィトスフィンゴシン誘導体とを含むことを特徴とするスキンケア用組成物。

【請求項２】前記セラミド類は、前記組成物全量の１～１０重量％配合されていることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項３】前記コレステロール類及び前記第１の脂肪酸は、

前記組成物全量の４０～５０重量％配合されていることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項４】前記レシチンと、フィトスフィンゴシン及びフィトスフィンゴシン誘導体とは、

前記組成物全量の１～５重量％配合されていることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項５】前記セラミド類は、セラミドまたはその誘導体であることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項６】前記セラミド類は、スフィンゴシン、スフィンガニン及びフィトスフィンゴシンの少なくともいずれかのアミノ基に第２の脂肪酸を導入したアミド誘導体であることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項７】前記第２の脂肪酸は、炭素数６～２５の飽和又は不飽和脂肪酸であることを特徴とする請求項６記載のスキンケア用組成物。

【請求項８】前記コレステロール類は、コレステロール、コレステロールスルファート及びコレステロールヘミスクシナートのうちの少なくとも１種であることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項９】前記コレステロール類は、前記組成物の１～１０重量％配合されていることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項１０】前記フィトスフィンゴシン誘導体は、フィトスフィンゴシンの塩、N, N, N-トリメチルフィトスフィンゴシン、及びテトラアセチルフィトスフィンゴシンのうちの少なくともいずれかであることを特徴とする請求項１記載のスキンケア用組成物。

【請求項１１】請求項１記載のスキンケア用組成物を含むことを特徴とする皮膚疾患治療剤。

【請求項１２】外傷、火傷、炎症、にきびの治療用であることを特徴とする請求項１１記載の皮膚疾患治療剤。

【請求項１３】請求項１記載のスキンケア用組成物を含むことを特徴とする軟膏基剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヒトの皮膚細胞間に存在する生体膜と同一の脂質組成及び構造的性質を有

するスキンケア（skin care）用組成物（すなわち皮膚保護用組成物）と、該組成物を含む、損傷された皮膚を治療するための外用皮膚疾患治療剤及び軟膏基剤とに関する。

【０００２】

【従来の技術】健康な皮膚状態を維持するための最も好ましい皮膚適用製品を開発するためには、皮膚の構造と皮膚細胞の生体膜組成物と物理的性質とを十分に理解することが重要である。

【０００３】特に、皮膚最外層である角質層は、外部の物理化学的環境から第一次的に皮膚を保護する機能だけでなく、内部の水分損失を防止する重要な皮膚障壁（Skin Barrier）の機能を果たしている。乾燥した皮膚は、種々の皮膚疾患の原因となるため、皮膚が保湿力を維持するようにすることが、スキンケアの基本である。

【０００４】また、皮膚は数多い外部の微生物に露出されており、皮膚が正常細菌叢（Normal Bacterial Flora）に維持するための皮膚組成物が角質層にあることが知られている〔Tannock, G.W., in "Normal Microflora" (Eds. Chapman & Hall), pp3~8, 1995〕。このため、角質層の細胞間に存在する脂質の組成と、これの物理化学的性質と、生物学機能とを解明するための研究が、過去１０年にわたって進められてきた。

【０００５】皮膚の構造は、基底層（Basal layer）から角化細胞（Keratinocyte Cell）に至るまでに分化した、内皮（Dermis）及び外皮（Epidermis）から構成される。特に外皮の最外層は角質層（Stratum Corneum）として知られている。皮膚細胞間皮膚細胞膜は脂質二重層（Lipid Lamellar Bilayer）構造になっており、皮膚層によって脂質組成物に変わっている。一般に、リン脂質（Phospholipids）は、細胞膜脂質の主要成分で、脂質二重層を形成する重要な成分であるが、皮膚外殻層に行くほどに、細胞膜には、リン脂質の含有量が減少し、セラミド（Ceramide）の含有量が増加する。スキンケア機能を果たす角質層の細胞膜間脂質の組成は、セラミド４０％、コレステロール２５％、脂肪酸２５％、コレステロールスルファート１０％から構成される。

【０００６】セラミドは角質層の水分損失防止と、損傷された皮膚保護層を還元する重要な成分として知られている。セラミドの前駆体の一つであるフィトスフィンゴシン（Phytosphingosine）は、角質層中の含有量は少ないが、微生物から皮膚を守り正常状態を維持する抗生剤の役割を努めるものであると最近になって分かってきた（Bibel, D.J. et al., "Topical sphingolipids in antiseptics and antifungal therapy", Clinical and Experimental Dermatology (1995) 20, pp. 395-400 ; Bibel, D.J. et al., "Antimicrobial Activity of Stratum Corneum Lipids from Normal and Essential Fatty Acid-Deficient Mice", J Invest Dermatol (1989) 92, p. 632-638. ; Bibel, D.J. et al., "Antimicrobial Ac

tivity of Sphingosines". J Invest Dermatol (1992) 98, pp. 269-273,)。

【0007】また、アトピー性皮膚病 (Atopic dermatitis) など、種々の皮膚疾患が角質層の脂質組成の正常でない変化に起因することが知られるにつれて、角質層細胞膜の主要成分であるセラミド、コレステロール、脂肪酸を複合した製品の開発が、皮膚病学 (Dermatology) 分野と化粧品分野における新たなトレンドとなっている (Mao-Qiang M. Feingold KR. Thornfeldt CR, Elias PM, "Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair", J Invest Dermatol (1996) 106, pp. 1096-1101)。

【0008】このため、角質層の脂質とフィトスフィンゴシンを用いるスキンケア用製品の開発を目的として多くの研究が行われている。これらの物質が十分に生理活性を表すためには、角質層を透過し、リン脂質で構成された皮膚内皮の細胞膜をも透過する必要がある。このために、皮膚細胞膜類似の構造を有する脂質層 (Lipid Lamellar) 製品の開発が求められる。

【0009】しかし、従来のスキンケア組成物は、セラミド及びフィトスフィンゴシンが疎水性であるため、溶解性が低く、結晶化しやすいことから、使用量に制限が伴い、プロピレングリコール/エタノールのような皮膚への適用に適さない溶剤と種々の添加剤との使用により、副作用及び皮膚透過性の問題が生じていた (de Groot AC, Weyland JW, Nater JP : Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. In : de Groot AC, Weyland JW, Nater JP (eds.), Elsevier, Amsterdam, 1994, 3rd. ed., pp. 770)。

【0010】この問題点を解決するため、溶解性及び使用性に優れた、セラミド類似の擬似セラミド (Pseudo Ceramide) を合成した製品が製造されているが、これら製品は皮膚に容易に蓄積され、生分解されないという欠点があった。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明は、皮膚に及ぶセラミド及びフィトスフィンゴシンの効能を十分に発揮させるために、上述の問題点を解決する特別な製剤を提供することを目的とする。

【0012】

【課題を解決するための手段】上述の問題点を解決する方法として、本発明者は、皮膚親和力が高いスキンケア用組成物を得るため鋭意検討した結果、皮膚細胞膜と同一の組成及び構造的性質を有するスキンケア用組成物を開発するに至った。本発明はセラミド及びスフィンゴリピド (Sphingolipid) の効能を十分に発揮するため、皮膚細胞膜と同一の組成物及び構造的性質を有するスキンケア用組成物と、このスキンケア用組成物を含む皮膚疾患治療剤及び軟膏基剤とを提供する。

【0013】本発明の組成物は、角質層細胞間の主要成分であるセラミド類、コレステロール類及び脂肪酸と、皮膚内皮細胞膜の主成分であるレシチン及びトリグリセリドと、生理活性物質であるフィトスフィンゴシン又はその誘導体とを含む。本発明では、皮膚細胞膜に存在する天然物質のみを用い、プロピレングリコールやエタノールといった溶剤又は合成界面活性剤を使用しない。このため、皮膚親和性が高く、副作用がない組成物が開発できた。

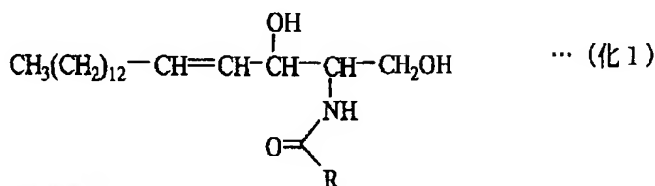
【0014】本発明の組成物は、セラミド類（すなわち、セラミド及び／又はその誘導体）としては、スフィンゴシン (Sphingosine)、スフィンガニン (Sphinganine)、フィトスフィンゴシン (Phytosphingosine) の誘導体を用いることが望ましい。これらは、単独で用いてもよく、2種以上の混合して用いてもよい。また、セラミド1、2、3、4、5、6I、6IIの群も含まれる。

【0015】本発明に使用したセラミド誘導体には、つぎの(化1)、(化2)、(化3)などが挙げられる。

【0016】1. スフィンゴシン誘導体

【0017】

【化1】

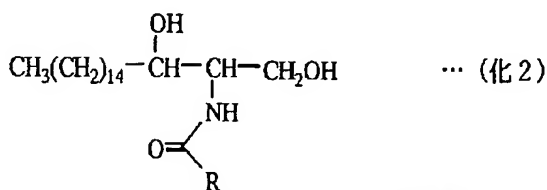


【化3】

【0018】2. スフィンガニン誘導体

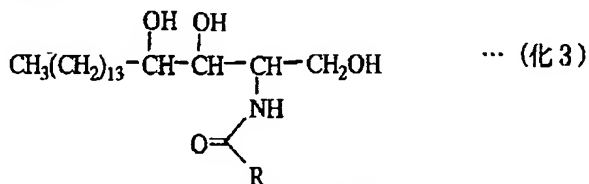
【0019】

【化2】



【0020】3. フィトスフィンゴシン誘導体

【0021】



【0022】ここで、Rは炭素数が6～25である飽和及び不飽和脂肪酸である。Rが不飽和脂肪酸の場合は二重結合数が1～2個であることが望ましく、飽和脂肪酸の場合はα又はβ位に水酸基を備えることが望ましい。

【0023】本発明に使用されたフィトスフィンゴシンはそのまま使用してもよいが、フィトスフィンゴシンの乳化力と水溶性を高めるため、つぎのような極性を呈する誘導体に変成させて使用することもできる。

【0024】1. 有機塩

酸を用いて、pHが中性である有機塩を製造した。使用した酸は塩化水素又は有機酸（乳酸、 α -又は β -ヒドロキシ酸、サリチル酸など）である。

【0025】2. 陽イオン（四級アンモニウム塩）

フィトスフィンゴシンのアミノ基にメチル基を導入して、N, N, N-トリメチルフィトスフィンゴシン（N, N, N-Trimethylphytosphingosine）を合成した。

【0026】3. テトラアセチルフィトスフィンゴシン（以下、TAPSと略す）

フィトスフィンゴシンから合成して使用した。

【0027】本発明に使用したコレステロール類（すなわちコレステロール及びその誘導体）は、皮膚細胞膜と同一の構造を有するセラミドの液晶（Liquid Lamellar Crystallization）の形成を助け、この液晶を安定化させる物質で、コレステロール、コレステロールスルファート、コレステロールヘミスクシナート（Cholesterol hemisuccinate）を用いた。

【0028】本発明に使用した脂肪酸は、炭素数6～25の飽和及び／又は不飽和脂肪酸を単独で又は2種以上の混合して用いた。

【0029】本発明に使用したリン脂質は、透過促進剤（Penetration enhancer）及び柔化剤としての製品の安定性を考慮して、水添化及び水酸化リン脂質とした。

【0030】このように組成された混合物は、セラミドが皮膚細胞膜とは異なる組成に混合された製品に比べ、副作用がなく、皮膚浸透性及び保湿力に数等優れた結果が得られた。また、ほかの疎水性又は水溶性の治療用有効成分（Therapeutic Active Ingredients）との相溶性に優れるだけでなく、薬物伝達性にも優れるので、皮膚傷口治療用製品の前製剤（Pre-Formulation）としても利用可能である。

【0031】

【発明の実施の形態】本発明はセラミドとフィトスフィンゴシン及びその誘導体との効能を十分に発揮するため、皮膚細胞膜と同一の組成及び構造的性質を有するスキンケア用組成物と、その用途である皮膚疾患治療剤とに関する。

【0032】本発明の組成物は、角質層細胞間の主要成分であるセラミド、コレステロール類及び脂肪酸と、皮膚内皮細胞膜の主成分であるレシチン及びトリグリセリドと、生理活性物質であるフィトスフィンゴシン又はその誘導体とを含む。

【0033】角質層の細胞膜を構成する脂質の組成が、種々の皮膚疾患に関係していることが解明されるにつれて、損傷された皮膚に細胞膜の主成分であるセラミド、コレステロール、脂肪酸を供給して、細胞膜を復元する研究が注目されてきている。角質層脂質であるセラミド、コレステロール、脂肪酸は、これらを適切な比で混合して、液晶の一種であるリポソーム（Liposome）を製造し、皮膚に関連された薬物伝達システム開発に関する研究に用いられている。

【0034】しかし、最も重要な成分として知られているセラミドの疎水性と混合物内での結晶形成の不良のため、安定性、使用性、浸透性に優れた製品の開発には多くの困難があった。これを解決するため、本発明では、皮膚細胞膜に存在する天然物質のみを用い、合成界面活性剤及び溶剤を使用しないこととした。これにより、皮膚親和力が優秀であり、副作用がない水中油型（O/W型）の液晶を呈するスキンケア組成物が実現できた。

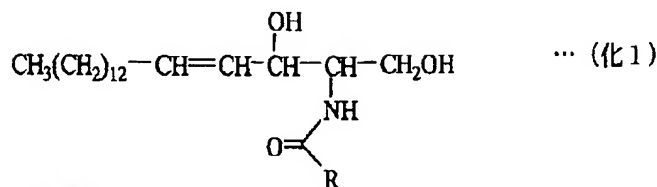
【0035】本発明に使用したセラミドは、スフィンゴシン、フィトスフィンゴシン又はスフィンガニンのアミノ基に脂肪酸を導入したアミド誘導体である。

【0036】本発明に使用したセラミド誘導体には、つぎの（化1）、（化2）、（化3）などが挙げられる。

【0037】1. スフィンゴシン誘導体

【0038】

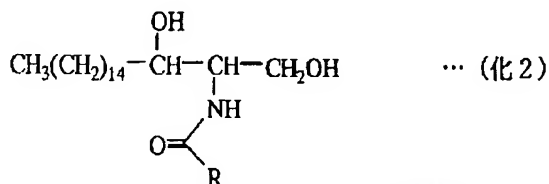
【化1】



【0039】2. スフィンガニン誘導体

【0040】

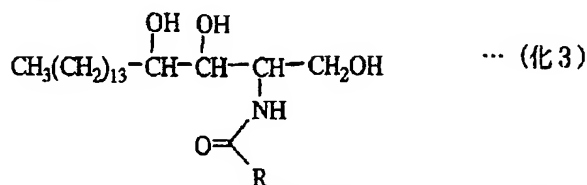
【化2】



【0041】3. フィトスフィンゴシン誘導体

【0042】

【化3】



【0043】ここで、Rは炭素数が6～25である飽和及び不飽和脂肪酸であり、不飽和脂肪酸の場合は二重結

合数を1~2個有することが望ましく、飽和脂肪酸の場合は α 又は β 位に水酸基を備えることが望ましい。

【0044】前記セラミド誘導体の配合量は、安定したエマルジョンを形成し得るよう、本発明の組成物の1~10重量%の範囲とすることが好ましい。また、トリグリセリド及びレシチンの配合量は、本発明の組成物の1~10重量%の範囲とすることが好ましい。

【0045】本発明に使用したコレステロール類は、コレステロール、コレステロールスルファート及びコレステロールヘミスクシナートのうちから選択される。これらのコレステロール類の添加は液晶の形成に助けを与え、形成された液晶の安定性を増加させる。コレステロール類の配合量は、組成物の1~10重量%の範囲とすることが好ましく、セラミドの重量に対して40~50重量%の範囲で使用することが特に好ましい。

【0046】本発明に使用した脂肪酸には、炭素数6~25の、飽和脂肪酸又は二重結合を1~2個有する不飽和脂肪酸が挙げられる。これらは、単独で使用してもよく、2種以上混合して使用してもよい。脂肪酸の使用量は、組成物の1~10重量%の範囲が好ましく、最も効果的な使用量は、セラミド重量に対して40~50重量%の範囲である。

【0047】本発明の組成物の製造において、角質層脂質から液晶を形成するのに最も効能に優れた比は、セラミド：コレステロール類：脂肪酸を2：1：1の重量比で使用する場合である。すなわち、この比で配合された化粧品を皮膚に適用したとき、損傷された皮膚保護膜の復元が最も効果的に促進される。

【0048】本発明に使用したフィトスフィンゴシン類（すなわち、フィトスフィンゴシン及び／又はフィトスフィンゴシン誘導体）は、

- 1) フィトスフィンゴシンを単独で使用するか、
- 2) 柔化力を高めるために有機酸を用いて有機塩の形態で使用するか、
- 3) フィトスフィンゴシンのアミノ基にメチル基を導入して、N, N, N-トリメチルフィトスフィンゴシンの形態で使用するか、
- 4) テトラアセチルフィトスフィンゴシン（TAPS）の形に変成して使用することができ、その配合量は組成物の1~10重量%の範囲とすることが望ましい。

【0049】本発明に使用されたフィトスフィンゴシンはそのままで使用したこともできるが、フィトスフィンゴシンの柔化力と水溶性を高めるため、次のような極性を呈する誘導体に変成して使用することもできる。

【0050】1. 有機塩

酸を用いて、pHが中性である有機塩を製造した。使用した酸は塩化水素又は有機酸（乳酸、 α -又は β -ヒドロキシ酸、サリチル酸など）である。これらの酸は皮膚細胞を活性化するものとして知られているが、高い酸性のため、スキンケア用製品に用いることが難しかった。

しかし、フィトスフィンゴシンとの中和によりその問題点が解消された。

【0051】2. 陽イオン

フィトスフィンゴシンのアミノ基にメチル基を導入して、N, N, N-トリメチルフィトスフィンゴシン（N, N, N-Trimethylphytosphingosine）を合成した。

【0052】3. テトラアセチルフィトスフィンゴシン（TAPS）

フィトスフィンゴシンから合成して使用した。

【0053】フィトスフィンゴシンは、角質層の細胞膜に1重量%以下で少量存在するが、微生物に対する抗生力があるので、皮膚が微生物に対して正常で健康な状態を維持するのに寄与する。また、この物質は、セラミド形成の前駆体の役割を果たす生理活性物質である。本発明で製造した組成物をにきびを持っている対象者に対して治療実験を行った結果、よい効果を立証することができた。

【0054】レシチンは、生体膜の重要な成分であり、脂質二重膜を形成して水中でリポソームを形成するという性質を備えるため、薬物の伝達体系の研究に最も多く使用されている物質である。この用途のほかにも、荒れた皮膚を柔らかくする柔化剤（Softener）、皮膚透過改善剤（Skin Penetration Enhancer）としても使用される。

【0055】本発明に好ましいものは、酸化安定性を考慮して、水添化（Hydrogenation）又は水酸化（Hydroxylation）されたヨード値（Iodine Value）が20前後である隣レシチンである。

【0056】本発明に使用した組成物は、皮膚に活性がある物質を捕捉し得るという性質を備える賦形剤（Vehicle）を形成した。本発明の組成物は、この性質により、治療剤として用いるスキンケア用製品の前製剤として使用することができる。

【0057】<セラミド誘導体の製造方法>

1. フィトスフィンゴシンからの有機塩の製造方法

フィトスフィンゴシンをエタノールに溶かした後、当量の酸（例えば有機酸）を加える。30分間常温で攪拌した後、減圧下でエタノールを除去し、アセトンを加え、生成された沈澱物を濾過して乾燥する（収率：98重量%）。

【0058】2. N, N, N-トリメチルフィトスフィンゴシンの製造方法

フィトスフィンゴシンをクロロホルム溶媒に溶解した後、5当量の炭酸ナトリウム（Sodium Carbonate）とヨウ化メチル（Methyl Iodide）を加え7時間還流攪拌する。沈澱物を濾過して除去した後、減圧下で溶媒を除去し、残余物にアセトンを加え、生成された沈澱物を濾過して集め、乾燥させて所望の物質を得た（収率：70重量%）。

【0059】3. TAPSの製造方法

フィトスフィンゴシンを無水クロロホルムに溶解した後、5当量のトリエチルアミンを加え、室温に冷却させる。無水酢酸 (acetic anhydride) 5当量を反応容器に30分間かけて滴下した後、4時間還流撹拌する。室温に冷却した後、反応液と同量の水を加えて有機層を分離する。この分離操作を3回繰り返した後、減圧下で有機溶媒を除去し、残余物にヘキサンを加えて再結晶させる。沈澱物を濾過して乾燥して、所望物質を得た (収率: 95重量%)。

【0060】以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明する。しかし、これら実施例は本発明の理解を助けるためのものに過ぎず、いかなる意味でも本発明の範囲がこれら実施例により限定されるものではない。

【0061】<実施例1>本実施例のスキンケア用組成物は、脂質相と水相に分けて製造した後、水相を脂質相に徐々に添加して製造した。

【0062】まず、脂質相を、トリグリセリド5gにステアリン酸1.5gを加え、80℃まで昇温させた後、混合物が完全に溶解したところで、コレステロール3g及びセラミド5gを加え、溶解するまで撹拌し、レシチン2gを溶解した後、オレイン酸1.5gを加えて調製した。水相は、蒸留水79.2gを80℃まで昇温させた後、フィトスフィンゴシン2g及び乳酸0.8gを加え、完全に溶解するまで撹拌して調製した。次に、得られた水相を脂質相に徐々にくわえ、80℃で30分間撹拌した後、室温まで徐々に冷却してクリーム状の組成物を得た。

【0063】<実施例2>脂質相を、トリグリセリド5gにステアリン酸2gを加え、80℃まで昇温させた後、混合物が完全に溶解したところで、コレステロール3g及びセラミド5gを加え、溶解されるまで撹拌して調製した。水相は、蒸留水82.3gを80℃まで昇温させた後、フィトスフィンゴシン2g及び乳酸0.7gを加え、完全に溶解するまで撹拌して調製した。得られ

た水相を脂質相に徐々に加え、80℃で25分間撹拌した後、室温まで徐々に冷却してクリーム状の組成物を得た。

【0064】<実施例3>脂質相を、トリグリセリド3gにステアリン酸1gを加え、80℃まで昇温させた後、混合物が完全に溶解したところで、コレステロール3g、TAPS2g及びセラミド5gを加え、溶解するまで撹拌した後、レシチン2gを加えて溶解させ、撹拌しながらオレイン酸1g及びリノレン酸1gを徐々に順次加えて調製した。水相は、蒸留水80gを80℃まで昇温させた後、フィトスフィンゴシン塩2gを加え、完全に溶解するまで撹拌して調製した。得られた水相を脂質相に徐々に加え、80℃で30分間撹拌した後、室温まで徐々に冷却してクリーム状の組成物を得た。

【0065】本発明により製造された組成物はヒトの皮膚に適用可能であり、特に、皮膚が乾燥しているか又は損傷を受けているときに、皮膚からの水分の脱離を減少させ、損傷された皮膚細胞膜の復元を助ける物質として使用することができる。

【0066】<試験例1>実施例1により得られた組成物のにきび治癒効果及び皮膚保湿効果

片頬に10個以上の面皰 (Comedo) が発生した15人の男性青年の皮膚を対象として実験を行った。被験者の顔面に、実施例1で製造した皮膚用組成物を1日3回

(朝、昼及び就寝前) ずつ毎日塗布したところ、6~12週経過後、にきび部位がきれいになったことを肉眼で観察することができた。

【0067】3週間が経過して、にきび部位の炎症がある程度鎮静化した後、液体比重計 (Skin Surface Hydrometer, Skicon-200, Ibs Inc., Japan) を用いて電気伝導度を測定した結果を表1に示す。

【0068】

【表1】

表1. 電気伝導度の測定結果

電気伝導度 ($\mu\Omega^{-1}$)	
治療前	治療後
51.2±6.6	200.5±9.7

【0069】また、3週間経過後の、蒸発量測定器 (Evaporimeter, Epi. Servo Med社製、スウェーデン) を使用した、角質層を透過して損失した水分 (TEWL, Trans-Epidermal Water Loss) の量を測定した結果を表2に示

す。

【0070】

【表2】

表2. 水分損失測定結果

損失水分量 TEWL (gm^2/h)	
治療前	治療後
50.5±2.5	10.1±3.2

【0071】この表から分かるように、本発明の組成物を用いて治療した皮膚は、損失水分量が治療前に比べて大きく減少し、改善された。このことは、本発明の組成物が皮膚角質層の損失水分量を大きく減少させて、皮膚障

壁機能を向上させることにより、保湿効果を大きく向上させることを立証するものであるといえる。

【0072】<試験例2>

本発明の組成物の傷口治癒効果

2-1. 実施例1により得られた組成物の刺傷に対する効能実験

本試験例では、皮膚切開創の張力を測定することにより、傷口の治癒状態を計測して傷口治療効能を調べた。この方法は、Schulte and Domenjozの方法を一部改良したものである。

【0073】一定体重のSprague-Dawley系の雄性白鼠を使用し、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ の飼育環境条件に1週間以上適応させた後、一般の異常徴候がない実験動物を選別して使用した。予備飼育及び実験期間の間、水及び飼料を自由に摂取できるようにし、実験期間中には、全ての実験動物を個別ケージで飼育した。実験群は表3に示すように分け、各群ごとに5匹ずつ実験した。ブランク群は何も投与しなかった被験体群であり、対照群は薬局又は病院で軟膏剤基剤として使われるオintメント基剤（Ointment base）を投与した。

【0074】ネズミの背中部位の毛をクリッパー（Clipper）で剃り、エーテルで麻酔し、70%アルコールで皮膚を消毒した後、首線から3cm離れた位置から真中線に沿って背中部位の皮膚を外科用メス（Surgical knife）で2cm切開した後、0.5cm間隔に縫合した。感染防止のため、抗生剤を四日間にわたり1日1回筋肉内注射（Intra-Muscular Injection）した。試験物質を手術当日から、1日1回一定量を塗布した。手術5日後、縫合糸を抜糸し、手術後7日目に創傷部を含む皮膚を摘出し、張力測定器で創傷部の張力を測定した（C.K. Kim et al. J. Kor. Pharm. Sci., Vol. 27, No. 2, 139-143, 1997）、（R. Schulte and R. Domenjoz. Med. Pharmacol. Exp. 16, 453-458, 1967）。測定された結果を下記の表3に示した。

【0075】

【表3】

表3. 張力測定結果

試験群	張力(重量%)
ブランク群	100
対照群	125
本発明(実施例1)	150

【0076】この表3に示した結果から、実施例1で調製した本発明の組成物が著しく高い傷口治癒効果を有していることが分かった。なお、対照群の傷口治癒効果がブランク群より高く表れたことは軟膏基剤の基本的な保湿効果によるものと思われる。

【0077】＜試験例3＞

傷口部位測定法による傷口治癒効果

本試験例では、皮膚を直径6mmの円形に切り取り、切除部位の復元を測定することにより、傷口治療効能を調べた。この方法は、Wakitaなどの方法を一部改良して実施した。

【0078】一定体重のSprague-Dawley系ネズミを使用し、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ の飼育環境条件で1週間以上適応させた後、一般の異常徴候がない試験動物を選別して使用した。予備飼育及び実験期間の間、水及び飼料を自由に摂取できるようにし、実験期間中、全ての実験動物は個別のケージで飼育した。

【0079】ネズミの背中部位の毛をクリッパーで剃り、剃刀で剃毛して皮膚を露出させた。エーテルで麻酔し、70%アルコールで皮膚を消毒した後、首線から3

cm離れた位置から真中線に沿って皮膚をバイオプシーパンチ（Biopsy Punch）で直径6mmの円形に切り取って外傷を与えた。感染防止のため、抗生剤を4日間にわたり1日1回筋肉内注射した。試験物質を手術当日から1日1回一定量塗布した。傷口の大きさは、実験実施後4日、7日、10日目に透明フィルムを傷口部位に密着させ、傷口の形状を書き写し、その面積を測定した。面積の測定方法は、書き写した形状を一定の複写紙に複写機で400%拡大して複写した後、その重量を測定することにより求め、治療率はつぎのように計算した。

【0080】治療率(%) = $[1 - (\text{測定日の面積} / 1 \text{ 日目の面積})] \times 100$

実験群は下記の表のように分け、各群ごとに5匹ずつ実験を行った。ブランク群は何も投与しなかった群であり、対照群は薬局又は病院で軟膏剤に使われる軟膏基剤（オintメント基剤）を投与した（H. Wakita et al. J. Invest. Dermatol. 110 : 253-258, 1998）。測定された結果を表4に示す。

【0081】

【表4】

表4. 傷口部位測定法による傷口治癒効果

試験群	治療率(%)		
	4日	7日	10日
ブランク群	15.2	43.4	80.2
対照クリーム群	16.6	52.7	92.5
本発明(実施例1)	22.5	61.0	96.2

【0082】この表4に示す結果から、実施例1により得られた本発明の組成物が非常に優れた傷口治癒効果を有することが分かった。

【0083】

【発明の効果】以上説明したように、本発明のスキンケア用組成物は、セラミドが皮膚細胞膜とは異なる組成物

に混合された製品に比べ、副作用がなく、皮膚浸透性と保湿力とに数段優れている。このことは、本発明の組成物が皮膚角質層の水分損失を大きく減少させて皮膚障壁機能を向上させることにより、保湿効果に優れることを

立証するものであるといえる。また、ほかの疎水性又は水溶性の治療用有効成分との相溶性がよいだけでなく、薬物伝達性に優れるため、にきび（痤瘡）又は皮膚傷口（傷創）の治癒にも効果が大きいことが立証された。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷

識別記号

F I

テーマコート* (参考)

A 6 1 P 17/02

A 6 1 P 17/02

(71) 出願人 17/10
599125423

(72) 発明者 17/10
ヒュンジョーン キム

インターコズム バイオテック ラボラト
リーズ インコーポレイテッド
大韓民国 キュングド 440-746 スウォ
ンシティ チュンチュンドン 300 スン
キュンクワン ユニバーシティサイエン
ス アンド テクノロジー パーク
27513

大韓民国 ソウル 135-110 カンナムグ
アプグジョンドン ヒュンダイ アパー
トメント 115-1203

F ターム(参考) 4C076 AA06 BB31 CC05 CC18 CC19
DD19 DD41 DD43 DD46 DD52
DD63 DD70 FF34 FF67